

VIE DI MOTO CENTRALI:
POTENZIALI EVOCATI MOTORI
ATTRAVERSO LA
STIMOLAZIONE MAGNETICA
TRANSCRANICA

26 Marzo 2015

Elena Della Coletta

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

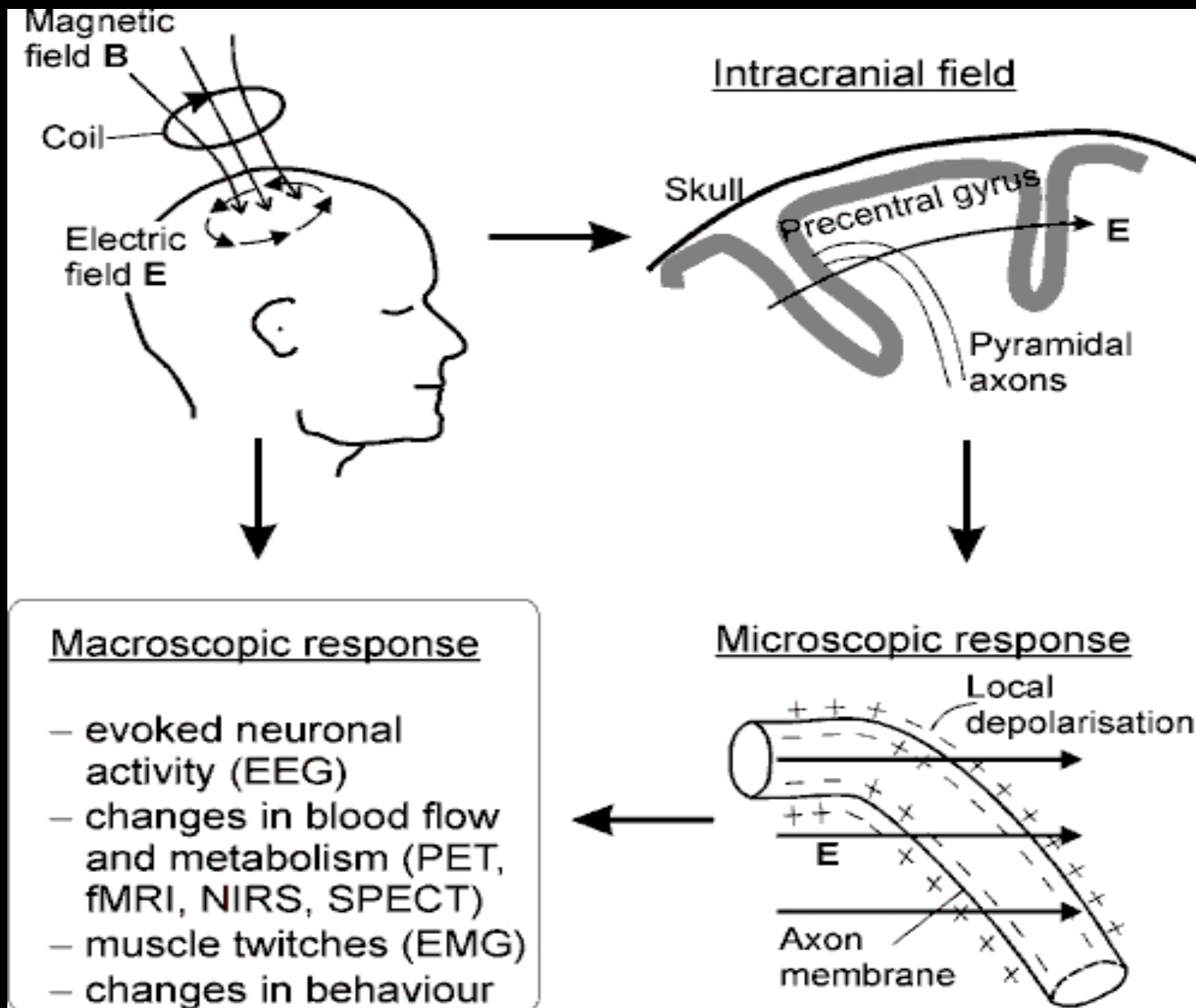
Introdotta nel 1985 da Barker (Sheffield, UK)

Primo metodo per attivare la corteccia motoria umana (e quindi valutare la via corticospinale) non invasivo, sicuro e non doloroso (a differenza della vecchia stimolazione elettrica)

Si basa sul principio dell' **INDUZIONE ELETTROMAGNETICA**
(Faraday, 1838):

- un campo elettrico in movimento è in grado di generare un campo magnetico
- facendo passare un impulso elettrico di adeguata intensità e breve durata attraverso un coil posizionato sullo scalpo, si genera un campo magnetico che raggiunge la corteccia attraversando scalpo e teca cranica senza attenuazione
- questa rapida modificazione del campo magnetico genera una corrente ionica secondaria nel cervello, cioè un campo elettrico che ha direzione opposta al campo elettrico nel coil

Effetti della stimolazione magnetica in corteccia



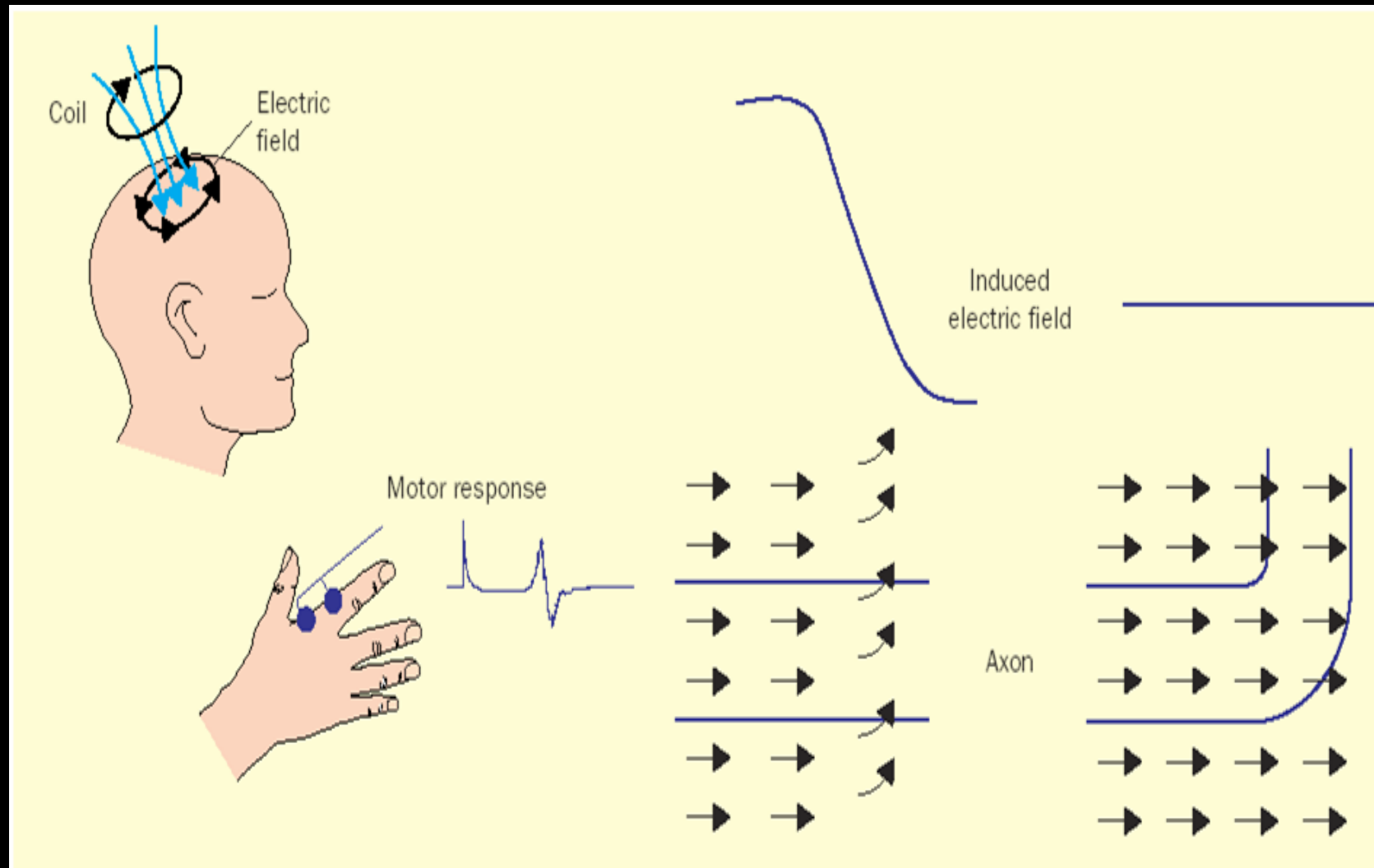
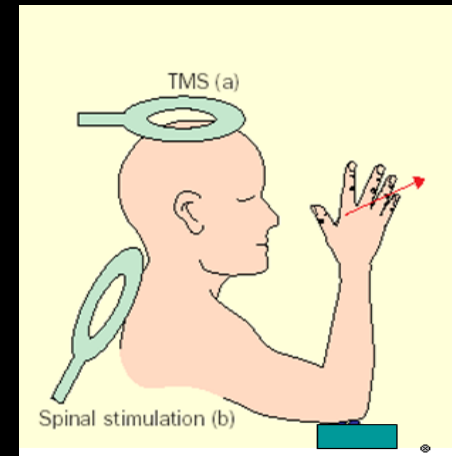


Figure 1. Principle of TMS. Left: the current flowing briefly in the coil generates a changing magnetic field that induces an electric current in the tissue, in the opposite direction. Middle: schematic illustration of the current flow due to the induced electric field that changes along the length of a nerve fibre and results in a transmembrane current. Right: a bent nerve and the uniform current in the uniform electric field also results in a transmembrane current.

Tipi di coil

I tipi di coil comunemente usati sono:

- **Coil circolare**: genera un campo magnetico di maggiori dimensioni; utile per lo studio della via centrale di moto.
- **Coil circolare con circuito di raffreddamento**: a differenza del precedente può erogare molti stimoli ad alta frequenza.
- **Coil a “otto”**: permette una stimolazione focale; utile per eseguire una “mappa” della rappresentazione corticale del muscolo target.
- **Coil di forme diverse**: usati in ricerca, ottengono campi di stimolazione di profondità e di forma diversi



APPLICAZIONI DELLA TMS

La TMS applicata a vari livelli del sistema motorio può fornire indicazioni su:

- Eccitabilità corteccia motoria
- Integrità funzionale delle strutture neuronali intracorticali
- Conduzione lungo le fibre:
 - Corticospinali
 - Corticobulbari
 - Callosali
- Funzione delle radici nervose e della via motoria periferica

INFORMAZIONI FORNITE DALLA TMS

- Localizzazione livello lesione
- Indicazioni patofisiologia (lesioni prevalentemente demielinizzanti o assonali)
- Indicazioni prognostiche (functional motor outcome post-injury)

COME USARE I RISULTATI DELLA TMS?

- Le anomalie non sono disease-specific.
- I risultati devono essere interpretati nel contesto dei dati clinici.
- Le anomalie possono aiutare per:
 - fornire una diagnosi precoce (SM, Paralisi di Bell, paresi psicogena, plessopatia)
 - predizione prognostica (SM, stroke, spondilosi cervicale).

APPLICAZIONI DIAGNOSTICHE DELLA TMS

Diagnostic applications of TMS

TMS measure	Abnormal findings	Diseases and symptoms
CMCT ¹⁹	Long	MS, ²⁰ ALS, stroke, ²¹ secondary parkinsonism, ²² secondary dystonia, ²² brain injury, SCI or CS ²³
MEP ¹⁵	Dispersed	MS, stroke ²⁴
	Small or absent	MS, ALS, stroke, ^{19,21} brain injury, SCI or CS, ²³ hydrocephalus, Bell's palsy ²⁵
	Large	Parkinson's disease, dystonia ^{26,27,28}
MEP with triple stimulation technique ²⁹	Central conduction failure*	MS, ALS (with upper-neuron damage), stroke, secondary parkinsonism, brain injury, SCI or CS, hydrocephalus
Silent period ³⁰	Long	MS, stroke†, ³¹ brain injury, ³² SCI or CS, polyradiculitis, demyelinating polyneuropathy, ³³ epilepsy ³⁴
	Short	ALS, Parkinson's disease, ^{22,35} dystonia, ^{26,27} agenesis of corpus callosum
	Absent	SCI or CS ³⁶
Interhemispheric conduction ^{37,38}	Long latency‡	MS, stroke, brain injury (with transcallosal lesion), dysgenesis of corpus callosum, hydrocephalus
	Reduced interhemispheric inhibition	MS, ALS ^{39,40}
	Interhemispheric inhibition absent	Stroke (with transcallosal lesion), dysgenesis of the corpus callosum, hydrocephalus
Motor cortex excitability	High motor threshold§ ^{32,41,42}	MS, stroke, agenesis of corpus callosum, brain injury, spinal cord injury, CS
	Low motor threshold§	ALS, ²⁵ hydrocephalus, ⁴⁴ epilepsy ⁴⁵
	Increased intracortical inhibition	Early-stage ALS ^{46,47,48}
	Decreased intracortical inhibition	Parkinson's disease, ^{35,49,50} SCI or CS, epilepsy
	Enlarged cortical representation	Dystonia ^{22,28}

CMCT=central motor conduction time; MS=multiple sclerosis; ALS=amyotrophic lateral sclerosis; SCI=spinal cord injury; CS=cervical spondylosis; MEP=motor evoked potential.

*Central conduction failure indicates smaller size of the test MEP than that of control examined by TST. †Prolonged duration with normal MEP and CMCT may be observed in the motor syndrome with exaggerated inhibition within the motor cortex, resembling motor neglect. ‡The latency for transcallosal inhibition (ipsilateral silent period) following single-pulse TMS (figure 4). §High or low value of the motor threshold indicates that they are higher or lower compared with intact hemisphere or normal individuals.

PARAMETRI DELLA TMS

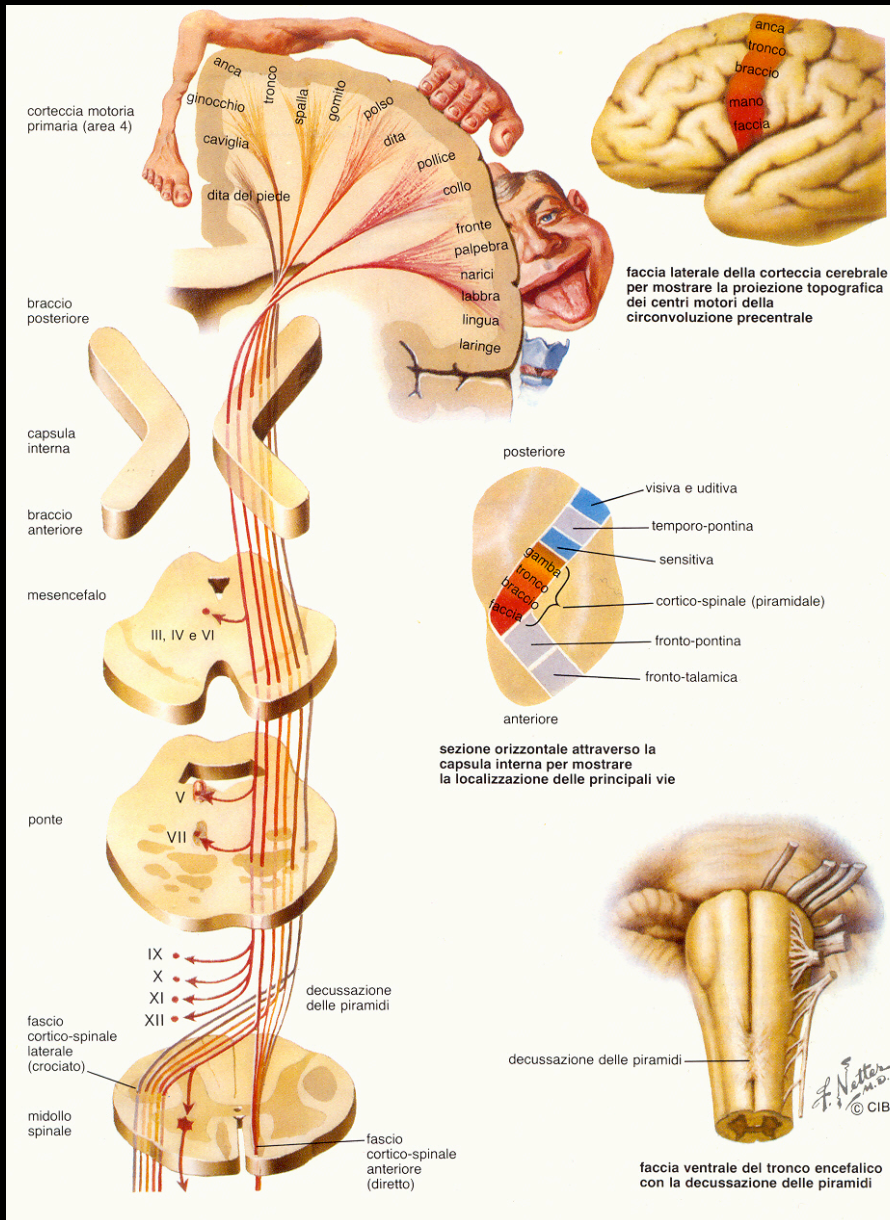
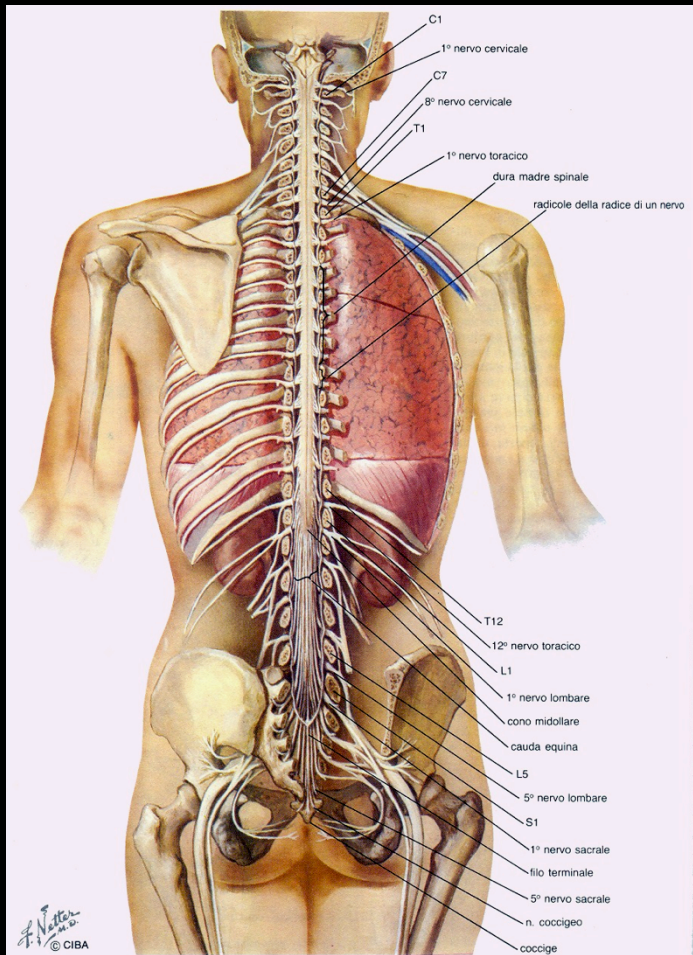
- Motor threshold
- Central motor conduction time
- MEP amplitude
- Silent period
- Transcallosal conduction

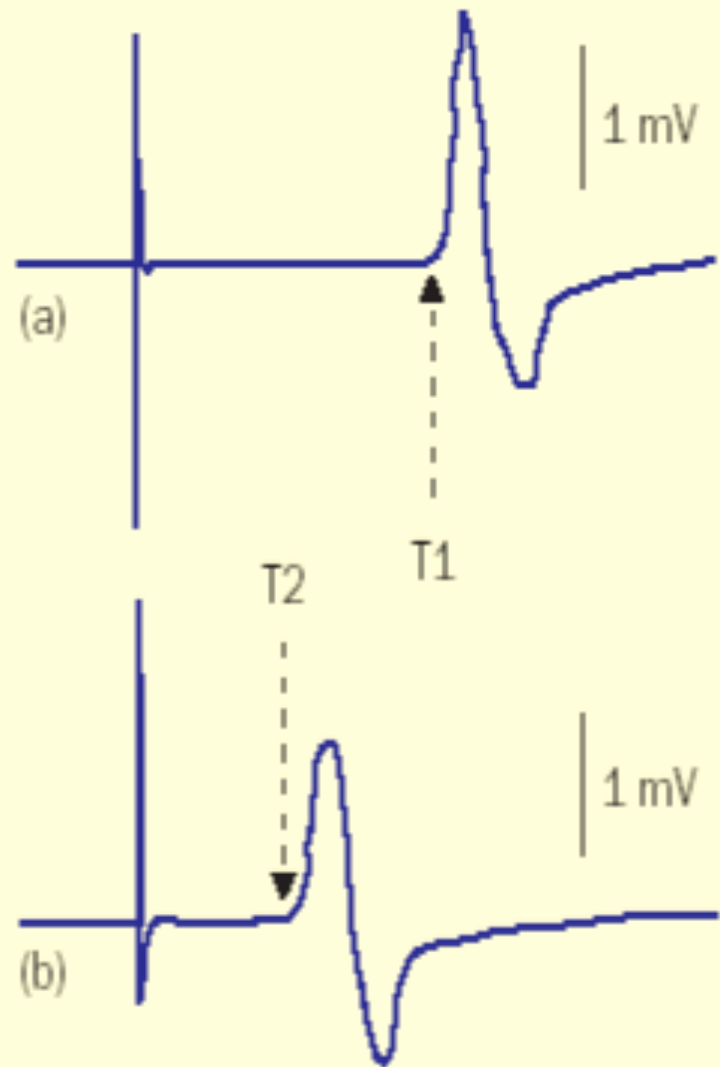
Paired-pulse TMS:

- Intracortical inhibition
- Intracortical facilitation
- Interhemispheric interactions

TMS for neurosurgery

Repetitive TMS





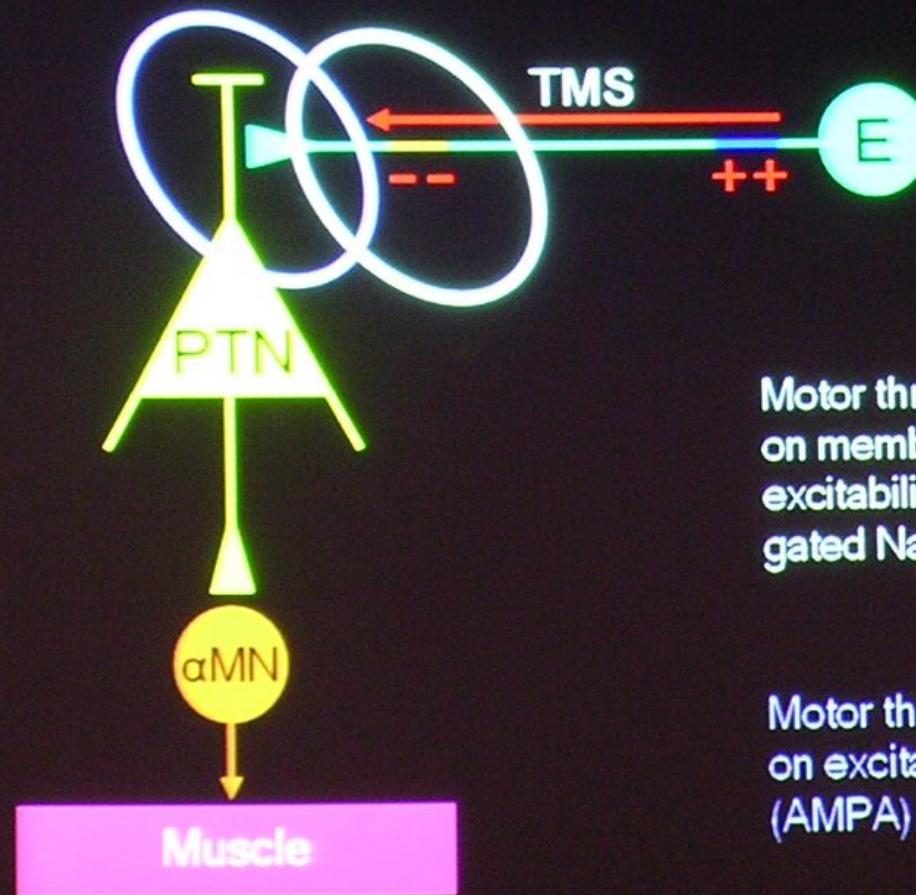


Motor threshold





Motor threshold



Motor threshold (MT) depends on membrane-related axon excitability regulated by voltage-gated Na^+ channels

Motor threshold (MT) depends on excitability of glutamatergic (AMPA) synapses

MOTOR THRESHOLD IN PATOLOGIA

Aumenta in:

SM, ictus, patologie che alterano la via motorie a livello cerebrale e midollare

Si riduce:

nella SLA in fase precoce di malattia

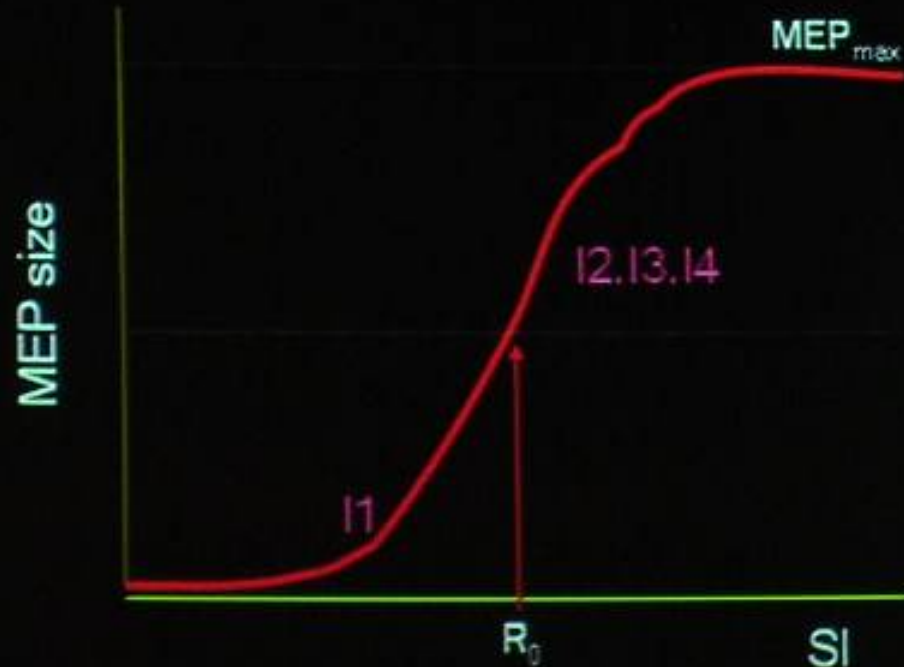
Ampiezza MEP

L'ampiezza del MEP non riflette solo il numero di assoni integri del tratto corticospinale, ma anche l'eccitabilità della corteccia motoria e la conduzione lungo le radici motorie, i nervi periferici, e la funzionalità muscolare.

Vi è tuttavia una elevata variabilità nella ampiezza del MEP: è pertanto utile il confronto con il lato sano, più che con valori di riferimento.



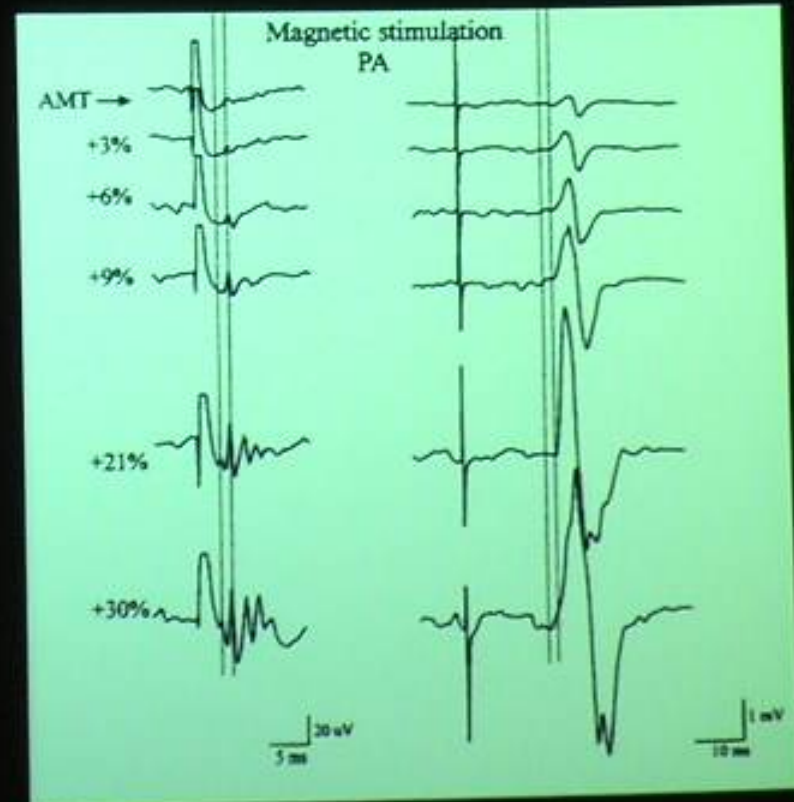
MEP Intensity Curve



MEP size increases with stimulus intensity in a sigmoid fashion.

$$MEP = MEP_{max} / (1 + e^{(R_0 - R) / \Delta R})$$

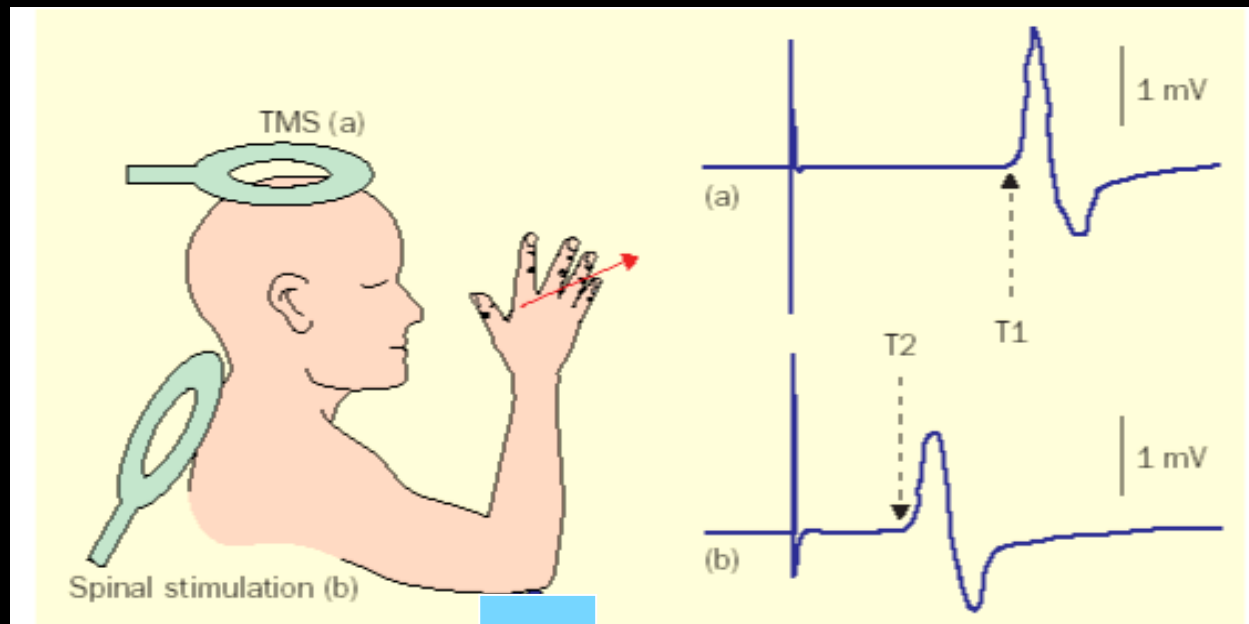
(Boltzmann equation)



Di Lazzaro et al. 1998, EEG Journal 109: 397-401

Central Motor Conduction Time

Definito come la differenza di latenza tra il MEP da stimolo transcorticale e quello evocato da stimolo a livello del midollo spinale.



$$T1 - T2 = \text{CMCT}$$

CMCT in patologia

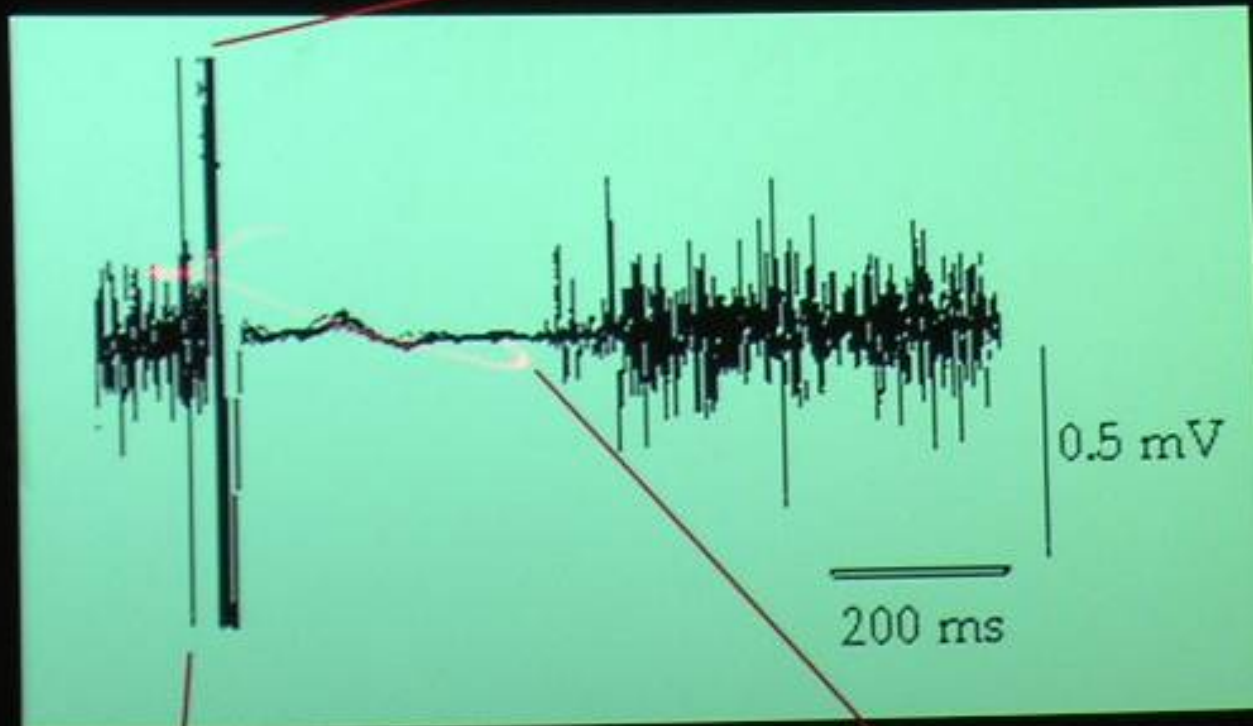
Un aumento del CMCT pronunciato, spesso associato a una risposta dispersa, suggerisce una patologia demielinizzante (SM o una mielopatia spondilotica)

Una riduzione di ampiezza del MEP con un piccolo aumento della latenza, o una assenza dei segnali è suggestiva di una perdita di neuroni o assoni come ad esempio nella SLA.



Cortical silent period (CSP)

Motor evoked potential (MEP)



Stimulus artefact

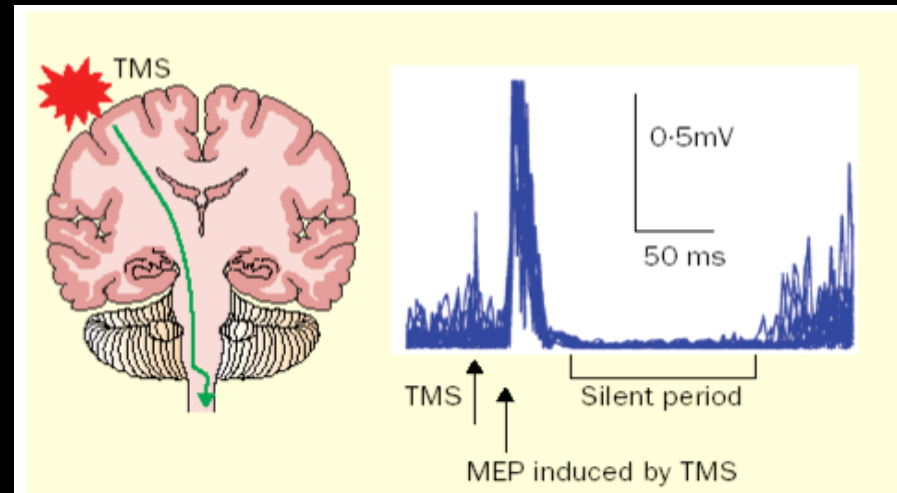
End of CSP (resumption of voluntary EMG)

PERIODO SILENTE

Interruzione dell'attività elettromiografica volontaria di un muscolo, per un centinaio di ms, in seguito ad un singolo stimolo magnetico portato alla corteccia motoria controlaterale.

È definito dalla fine del MEP e l'inizio della ripresa della attività volontaria.

Ma... la fine del MEP è di difficile valutazione. Molti autori lo considerano come l'intervallo di tempo tra lo stimolo e la ripresa dell'attività



È dovuto a meccanismi inibitori corticali, ma la prima parte (i primi 50-60 ms) è dovuta anche a meccanismi spinali, come l'inibizione delle Renshaw. È verosimilmente mediato da recettori GABAB.

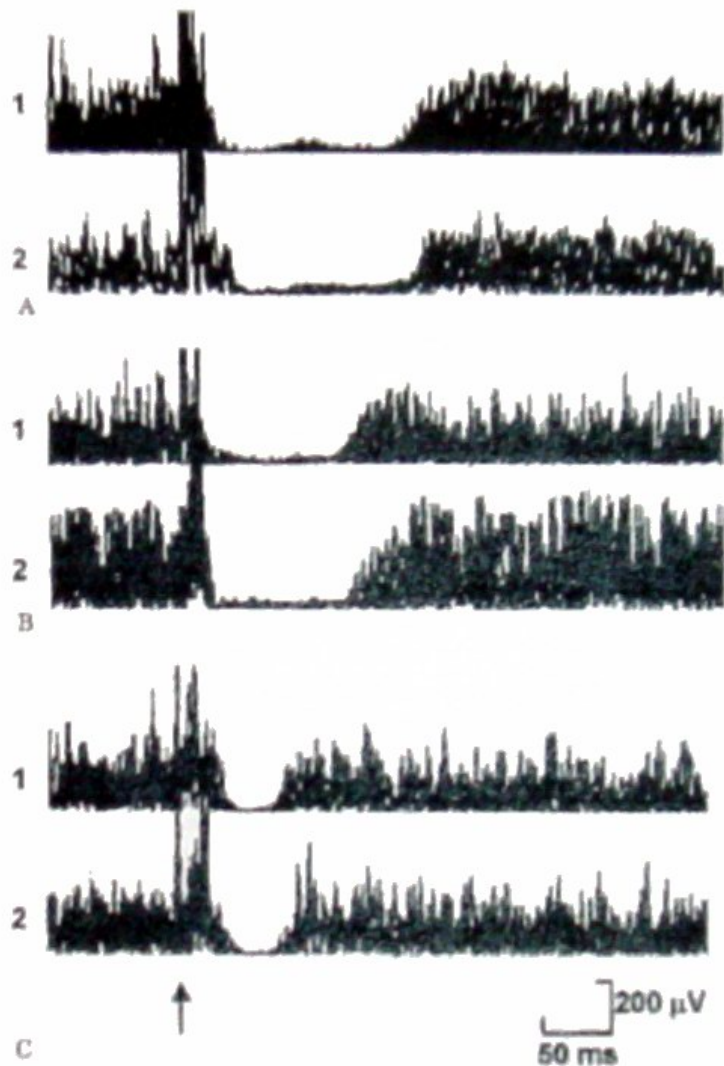


Figure 1. Representative raw data of silent periods evoked from the facial muscles in a normal subject (A), a patient with blepharospasm alone (B), and a patient with blepharospasm plus oromandibular dystonia (C). Superimposed traces of rectified EMG signals from the orbicularis oculi are labeled 1; superimposed traces of rectified EMG signals from the perioral muscles are labeled 2. The arrow indicates the magnetic stimulus, and the calibration is indicated in the lower right corner. (From reference 49, with permission.)

Silent Period in patologia

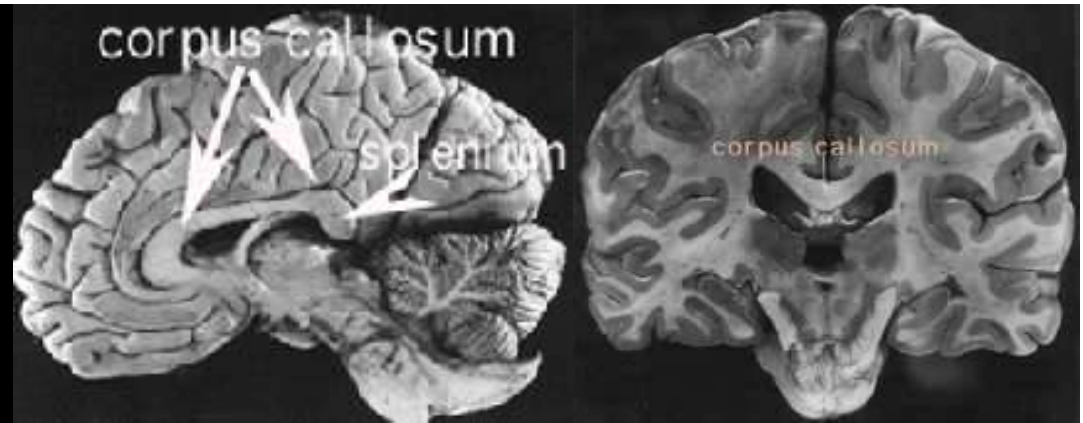
Ridotto:

SLA (per alterazione meccanismi inibitori corticali, ritorna di normale durata con farmaci antiglutamatergici)

Aumentato:

Stroke → emiparesi con normale MEP e CMCT, ma aumento del SP: si tratta di pazienti che hanno difficoltà ad iniziare il movimento, a mantenere una contrazione costante, a muovere le singole dita. Questo è causato da una esagerazione dei meccanismi inibitori corticali della corteccia motoria, piuttosto che da una alterazione della via corticospinale.

Transcallosal conduction



Una stimolazione magnetica può sopprimere l'attività volontaria di un muscolo ipsilaterale alla stimolazione.

Tale SP inizia 10-15 ms dopo il minimo CMCT per quel muscolo, e dura circa 30 ms.

Probabilmente questa inibizione è mediata dal corpo calloso, e ha origine dalla corteccia motoria.

